

Über
osteogenesis imperfecta congenita

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Sigurd Friedrich Kube
aus Berlin

Marburg 1969

Über
osteogenesis imperfecta congenita

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Sigurd Friedrich Kube

aus Berlin

Marburg 1969

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Marburg/Lahn am 26. Juni 1969.

Gedruckt mit der Genehmigung der Fakultät.

Dekan: Prof.Dr.rer.nat.P.Karlson

Referent: Prof.Dr.med.R.Buchholz

Coreferent: Doz.Dr.med.P.Pots

Meinen Eltern in Dankbarkeit

gewidmet

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

Inhalt	Seite
I. Einleitung	1
II. Kurze Literaturübersicht	2
III. Synonyma	5
IV. Symptomatik u. Häufigkeitsverteilung der Symptome	7
V. Pathogenese	14
VI. Häufigkeit des Auftretens	16
VII. Vererbung	17
VIII. Differentialdiagnose	18
IX. Therapie	21
X. Prognose	22
XI. Beschreibung des eigenen Falles	24
XII. Diskussion	29
XIII. Zusammenfassung	33
XIV. Literaturverzeichnis	35

Einleitung

Unter osteogenesis imperfecta versteht man eine angeborene unvollständige Knochenbildung, die zu intra- und extrauterinen Frakturen führt. Die O. i., seit 120 Jahren in der Literatur viel diskutiert, gehört zu den in ihrer Ätiologie und Pathogenese nicht vollständig geklärten Krankheiten. Während die Krankheiten mit Spontanfrakturen, die post partum erworben sind, im orthopädischen Fachgebiet relativ häufig gesehen werden, sind intrauterine Spontanfrakturen sehr selten.

Anhand eines Falles mit intrauteriner Fraktur soll ein Überblick über die bisherigen Angaben in der Literatur gegeben und dieser Fall mit eigenen Befunden diskutiert werden.

Die Unterteilung der osteogenesis imperfecta in o.i. congenita (Typ Vrolik) und o.i. tarda (Typ Lobstein) beinhaltet lediglich die Angabe über den Zeitpunkt des ersten Auftretens der Krankheitssymptome (69,94). Eine Bedeutung mag die Unterteilung auch noch für die Prognose der o.i. haben.

Kurze Literaturübersicht

Beschreibungen des Krankheitsbildes der o.i. hat es schon im 18.

Jahrhundert gegeben. Genauere Untersuchungen wurden aber erst

Ende des 19. Jahrhunderts vorgenommen.

Sperling (1860) war einer der ersten Autoren, der einen Grund für die intrauterin auftretenden Frakturen und Mißbildungen gefunden zu haben meinte.

Hautverwachsungen seien aufgrund ihres Druckes auf den noch nicht entwickelten Knochen Schuld an den Frakturen und Verbiegungen.

Frangenheim (1921) hingegen sieht das Wesen der o.i. in einer mangelhaften Knochenapposition und einer gesteigerten Resorption der Knochenbälkchen. Kaufmann (1898) und Baumm (1922) schließen sich im wesentlichen dieser Auffassung an.

v. Recklinghausen (1910) meint die Veränderungen am Knochenmark, das stark hyperämisch und verbreitert ist und das Bild einer Entzündung zeigt, als das Primäre der Erkrankung ansehen zu müssen.

Looser (1906) trat der Annahme von Trumpp (1864) und Hecker entgegen, die eine erhöhte Knochenresorption für die Frakturen verantwortlich machten. Er glaubte an eine Insuffizienz der der Zahl nach normalen oder sogar erhöhten Osteoblasten.

Einen Zusammenhang der o.i. mit gestörter Kalkassimilation und nervösen Störungen, wie es Moreau (1897) beschrieb, lehnte Looser (1906) ab.

Sumita (1910), K.H. Bauer (1920) und Franke meinten, in der ungenügenden Tätigkeit der knochenbildenden Zellen von Periost und Knochenmark bei normaler enchondraler Ossifikation den Grund des Auftretens der o.i. gefunden zu haben.

Bolten (1924) und Gutzeit (1922) sahen in Störungen der inneren Sekretion eine Ursache für das Auftreten der o.i.

Eddowes (1900), Peters (1908), Hofman und Freytag (1921) und auch Blencke (1920) machten eine vererbare abnorme Keimanlage für die Störungen der Anlage des Mesenchyms und damit für das Auftreten der blauen Skleren, Otosklerose und Knochenbrüchigkeit verantwortlich. In einer Arbeit, die sich mit der Heredität der o.i. befaßt, sehen Freund und Lehmann (1954) in kleinsten Mißbildungen, z.B. Syndaktilie der Vorfahren, Hinweise für die Erklärung der o.i. Follis (1951) und Ruedemann (1953) machten die Beobachtung, daß Reticulumfasern das reife Kollagen in Cornea, Sklera und Corium ersetzen.

Baruffaldi und Sanguinetti (1957) bestätigen dies.

Differenzierte Laboruntersuchungen von Caniggia (1958), Rouillier (1956), Kramer und Little (1952), Mc Lean und Urist (1955), Gross, Highberger und Schmitt (1954) vervollständigten die Beobachtungen von Follis und Ruedemann.

Neuere Untersuchungen von Bethge (1962) und Behnke (1966) erbrachten einen Zusammenhang des Auftretens der o.i. mit Erhöhungen der α_2 - Globulinwerte im Serum mit einer beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und mit einem erhöhten Gehalt an Hydroxyprolin.

Synonyma

Eine heute nur noch geschichtliche Bedeutung hat die Behandlung der verschiedenen Bezeichnungen des Krankheitsbildes der angeborenen Knochenbrüchigkeit.

Die älteste Bezeichnung war die der 'fötalen (fetalen) Rachitis', diese wurde zuerst von Bordenave (1763) und darauf folgend von Henckel (1772), Sandifort (1793), Chaussier (1813), Meckel (1822), Sartorius (1826), Otto (1841), Schütze (1842) gebraucht.

v. Recklinghausen nannte die Krankheit 'myeloplastische Osteomalacie'.

Kardamatis wollte diesen Ausdruck verbessert wissen und schlug deshalb den Namen 'myeloplastische Knochenaplasie' vor. Kardamatis stieß sich wohl an dem Gebrauch des Wortes Osteomalacie. Osteomalacie bedeutet Knochenweichheit und man hatte schon früh erkannt, daß es bei dem vorliegenden Krankheitsbild sich nicht um einen Knochen-erweichungsprozeß handelt.

Bezeichnungen wie 'chronische parenchymatöse Ostitis' (Schmidt), 'Pseudochondritis' (Schildowsky) und 'fötale Panostitis' zeigen, daß die Autoren an eine entzündliche Genese glaubten.

Der Vollständigkeit halber sollen auch noch die Bezeichnungen 'Fragilitas ossium' (Klebs), 'Osteoporosis congenita' (Kundrat) und 'Kongenitale Osteomalacie' (Marchand) genannt werden, sie haben aber zu keiner Zeit eine Bedeutung gehabt.

Seitdem Vrolik (1849) die Bezeichnung *osteogenesis imperfecta* eingeführt hatte, wurde diese von den meisten Autoren übernommen. Unterschiedliche Auffassungen gab es lediglich über die Frage, ob die *osteopsathyrosis idiopathica* von Lobstein identisch mit der *osteogenesis imperfecta* ist. Sumita, Looser, Franke, Lauer, Zurhelle u.a. setzten sich mit Nachdruck für die Identität beider Krankheitsbilder ein. Das gleiche Wesen der *osteogenesis imperfecta* und der *osteopsathyrosis idiopathica* hat dazu geführt, daß man heute mit wenigen Ausnahmen (Glanzmann, Liebe) nur noch die Bezeichnung *osteogenesis imperfecta* gebraucht.

Symptomatik

Geburtsdauer und Termin

Bei der Geburt eines Kindes mit o. i. congenita wird in der Literatur die kurze Geburtsdauer betont (32, 43, 101). 59 von 60 an o.i. congenita erkrankten Kindern wurden spontan mit großer Schnelligkeit geboren. Als Grund wird die ungenügende Verknöcherung des Schädeldaches angesehen (64).

Nur in einem Fall kam es zu einer Geburt 3 Wochen nach dem errechneten Geburtstermin, alle anderen Kinder wurden in einem Zeitraum, der sich von 4 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin bis zum errechneten Geburtstermin erstreckt, geboren (27, 57, 92).

Geburtslänge und Gewicht

Das in der Literatur angegebene Geburtsgewicht lag in jedem Falle unter der Norm (Durchschnitt: 2 530 g).

Auch die durchschnittliche Geburtslänge mit 37 cm liegt weit unter der Norm (4,10,17,20,23,27,29,32,40,44,45,51, 55,57,79,89).

Messungen haben ergeben, daß die Verkürzung der Beine, hervorgerufen durch die vielen Frakturen, allein Schuld an der zu geringen Geburtslänge ist (3,36,52,67,72,91,92).

Es besteht auch ein gewisser Zusammenhang zwischen Anzahl der intrauterinen Frakturen und der Geburtslänge. Die Fälle, die mit nur einer Fraktur zur Welt kamen, hatten im Gegensatz zu den Kindern, die mit mehreren Frakturen behaftet waren, eine fast normale Geburtslänge. Ganz der Norm entsprechende Geburtslängen sind auch bei frakturlosen unteren Extremitäten nicht zu erwarten, denn immer sind Verkrümmungen an den Beinen vorhanden, die zu Verkürzungen führen (26, 29, 44).

Schädel

Der Schädel weist bei allen Fällen von o. i. abnorme Veränderungen auf (64). In leichten Fällen sind lediglich die Fontanellen etwas klaffend (43,55,72,79). In schweren Fällen ist das Schädeldach nur zum Teil knöchern angelegt (Mosaikschädel) (45,85). Die Zwischenräume werden von bindegewebiger Substanz ausgefüllt. Das Schädeldach fühlt sich weich an und Krepitationsgeräusche sind zu hören. Einige Kinder kamen auch mit einem pergamentartig verknöcherten Schädeldach zur Welt (3,39,42,51,67,86). Hierbei besteht das Schädeldach aus hauchdünnem Knochen, der meist durch die Geburt mehrfach frakturiert ist. Die schwersten Fälle wurden ohne knöchernes Schädeldach geboren.

Das Schädeldach fühlt sich wie ein häutiger Sack an (20,91,92).

Die verschiedenen eben geschilderten Veränderungen führen zu den in der Literatur als Turm- Helm- und Krepenschädel bezeichneten Formen (7,22,30,46,76). 30% der Fälle hatten einen zu großen Schädelumfang. In 12% der Fälle lag ein Hydrocephalus internus vor.

Durch die geringe Verknöcherung des Schädeldaches und den dadurch bedingten geringen Schutz, kam es bei vielen Fällen zu subduralen und subarachnoidalen Blutungen, die häufig zum Tode führten.

Augen

Die blauen Skleren bei o.i. congenita sind in 99% der Fälle vorhanden. Bei Untersuchungen der Skleren und des Corium fand man Veränderungen des Bindegewebes (16,35,46,74,82,98). Cornea und Sklera sind bei Kindern mit o.i. congenita dünner als bei gesunden Kindern. Die blaue Farbe soll dadurch zustande kommen, daß das dunkle Retinapigment durch die dünne Sklera hindurchscheint (11,45,74).

Ohren und Zähne

Der Vollständigkeit halber soll hier auch darauf hingewiesen werden, daß die Spätform der o.i. oft mit Schwerhörigkeit und Zahnschäden einhergeht. Es handelt sich bei der Schwerhörigkeit um eine Otosklerose (6,14). Im Gegensatz zum Normalen ist die gesamte labyrinthäre Gegend des Felsenbeines von einer knöchernen Masse bedeckt (14,96).

Bei den Zahnschäden handelt es sich um eine Dentinogenesisi(1,8, 63,73,75,90,96).

Thorax

20% der Fälle hatten bei der Geburt Frakturen der Clavicula (4, 36,44,67,72,89,101). In den anderen Fällen wurden Knickungen und Verbiegungen angegeben. 25% der Fälle waren mit Rippenfrakturen behaftet. Alte Frakturen, die also schon intrauterin Kalluseinlagerungen erfahren hatten, führten zu knotigen Verdickungen um die Frakturstelle. Bei gehäuftem Auftreten von intrauterin verheilten Rippenfrakturen können die knotigen Veränderungen bei oberflächlicher Untersuchung einen rachitischen Rosenkranz vortäuschen (69,77,91).

In fast allen Fällen von o.i. congenita wird die Konsistenz der Rippenknochen als weich bzw. schwammig angegeben.

In drei von den 60 in der Literatur gefundenen Fällen sind Verbiegungen und Frakturen der Rippen beschrieben, die zu einem keilförmigen Thorax geführt haben (32).

Wirbelsäule

Die Wirbelkörper haben sich zu Platt- Fisch- oder Keilwirbeln verformt. Die Ursache ist die verminderte Stützfähigkeit durch die geringe Zahl und Dicke der Knochenbälkchen (4,20,36,65,72, 101). Die Wirbelkörper sind abnorm strahlendurchlässig.

Durch die geringe Stützfähigkeit und Deformierung der Wirbelkörper kommt es zu erheblichen Wirbelsäulenverbiegungen (Kyphoskoliosen) (58).

Becken

Das Becken ist oft im ganzen sehr schwach gebaut, weich und etwas kleiner als normal. Es wird mit der Zeit kartenherzförmig (58). Das Becken ist sonst eines der wenigen knöchernen Gebilde, das bei o.i. congenita in verhältnismäßig geringem Ausmaß in Mitleidenschaft gezogen wird.

Extremitäten

Neben dem Schädel sind die Extremitäten bei der o.i. congenita am meisten von Veränderungen betroffen. In 100% der Fälle sind sie deformiert, in 94% frakturiert. Es kommt zu mannigfaltigen abnormen Erscheinungsformen.

Die Oberschenkel sind stark nach außen gebogen, die Unterschenkel weisen eine stark nach hinten gerichtete, säbelscheidenförmige Verbiegung auf (4,9,15,36,39,44,55,67,69,72,92).

Röntgenologisch fallen oft das Fehlen der Epiphysenknockenkerne, die schwach ausgebildete Corticalis, die mangelhafte periostale Knochenbildung und die Rarefication des spongiösen Balkensystems auf (23,24,33,38,45,48,79,84,89).

Die unteren Extremitäten sind durch ihre größere Länge und später durch die stärkere Beanspruchung weit mehr bruchgefährdet als die oberen Extremitäten (26).

Bänder und Gelenke

Bänder und Gelenkkapseln sind bei Kindern mit o.i. congenita stark überdehnbar (26,28,35,41,46,89,96). Es kommt daher zu schweren Haltungsschäden.

Einige Autoren haben congenitale Herzfehler (37,93) und Schilddrüsenfunktionsstörungen (72) in Verbindung mit der o.i. congenita gesehen.

Pathogenese

An den Knochen werden bei o.i.- Kranken die Zeichen einer Osteoporose gesehen. Die Ursache der Osteoporose ist jedoch noch nicht geklärt worden.

Entwicklungsstörung der Knochenmatrix

Bei der o.i. congenita und tarda liegen Störungen im Aufbau der Knochenmatrix vor. Es besteht eine Insuffizienz der Osteoblasten, die z.T. auch quantitativ vermindert sind (3,13,15,23,26,45,55,92). Engfeld und Mitarbeiter haben durch Mikrographien festgestellt, daß die Knochen von o.i.- Kranken den fibrillären Knochen des Fetus gleichen. Man nimmt an, daß dies durch eine anormale Verteilung der Mineralsalze und der Anordnung der Kollagenfasern in den Knochen bedingt ist.

Entwicklungsstörung des Bindegewebes

Follis, Ruedemann u.a. haben festgestellt, daß bei der Entwicklung des Bindegewebes der Reifeprozeß des Kollagens beim Stadium der Reticulumfasern stehen bleibt (3,11,24,33,36,47,51,93,95,97).

Die am Aufbau der kollagenen Fasern erheblich beteiligten Mucopolysaccharide sind bei o.i. erhöht.

Die Verbindung zwischen den Mucopolysacchariden und den polysaccharidhaltigen α_2 -Globulinen sowie der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit erklärt die Erhöhung der α_2 -Globuline und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei der o.i. (2.6.70,83, 87,88).

Auch die erhöhte Hydroxyprolinausscheidung im Urin o.i.-kranker Kinder paßt zu den morphologischen Befunden. Die Aminosäure Hydroxyprolin hat einen erheblichen Anteil an der Zusammensetzung des Kollagens, sie ist dagegen in anderen Geweben nur in geringen Mengen vorhanden (18,50,53,54,59,71).

Häufigkeit des Auftretens

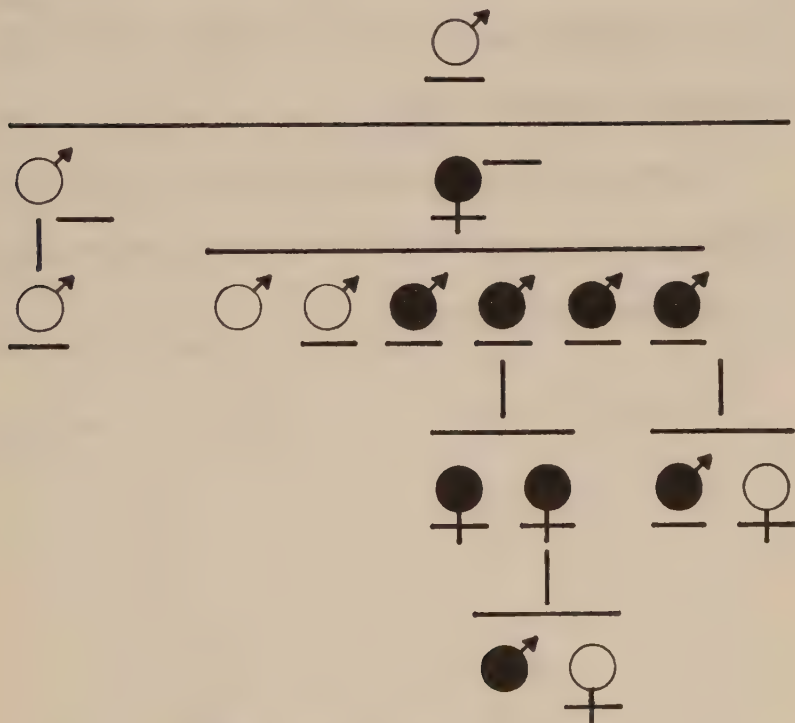
Abgesehen von den Beobachtungen einiger Autoren, die ein gehäuftes Auftreten von o.i. beschrieben haben, kann man mit einer Häufigkeit von einem Fall der o.i. auf 21 000 Geburten rechnen (28,38,45,89).

Freund und Lehmann beschrieben, daß an der allgemeinen Mißbildungsrate von 1,5 bis 3,0% die Beteiligung von o.i. kaum festzustellen ist. Von 7 000 Geburten der Jahrgänge 1946 bis 1952 waren 105 Fälle mit Mißbildungen (1,5%), davon 3 mit o.i.

Vererbung

Nachforschungen von Freund, Lehmann, Freytag u.a. haben wahrscheinlich gemacht, daß es sich bei der o.i. congenita um eine erbliche Krankheit handelt. In Afrika entdeckte man bei 80 von 120 Stammesangehörigen Symptome der Spätform der o.i.

Es existieren auch Stammbäume, die die familiäre Anhäufung von Symptomen der o.i. tarda darlegen.



Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch sind die Chondrodystrophie und die Rachitis gegen die o.i. abzugrenzen.

Leicht ist die Diagnose der o.i. congenita. Sie ist gegeben, wenn man eine intrauterine Fraktur verifizieren kann, denn es gibt keine andere Krankheit, die mit intrauterinen Frakturen einhergeht.

Die o.i. tarda wurde dagegen oft mit der Chondrodystrophie und der Rachitis verwechselt (92).

In folgenden Tabellen sollen die gegensätzlichen Differentialmerkmale der Chondrodystrophie und der Rachitis gegenüber der o.i. veranschaulicht werden.

Tabelle nach M. Sumita

Chondrodystrophie	Osteogenesis imperfecta
Auffallende Mikromelie	Weniger auffallende Mikromelie
gut verknöchertes großer Kopf	weicher Kopf
häufige prämatüre Synostosen	Fehlen der Synostosen
häufige Nasenwurzeleinziehung	Fehlen der Nasenwurzeleinziehung
4-eckige oder 3-zackige Hände	feine, zarte Hände
feste, massive Diaphyse	schwache, brüchige Diaphyse
zackige Ossifikationslinie	gerade, regelmäßige Ossifikationslinie
Vorhandensein des Perioststreifens	Fehlen des Perioststreifens
gestörte enchondrale Ossifikation	normale enchondrale Ossifikation
ungestörte periostale u. endostale Ossifikation	gestörte periostale u. endostale Ossifikation
fast immer normale Clavicula	nicht geschonte Clavicula.

Differentialdiagnostische Kriterien zur Abgrenzung der o.i.

gegen die Rachitis, zusammengestellt unter Anwendung der Literatur

Rachitis	osteogenesis imperfecta
D-Avitaminose, nicht erblich	erblich
selten Frakturen	Kardinalsymptom: Frakturen
Auftreibung der Knochenknorpelgrenze (rachitischer Rosenkranz)	Auftreibungen in Knochenschaftmitte nach Frakturen
Epiphysenlinie verbreitert u. aufgetrieben	Epiphysen mit deutlicher präparatorischer Verkalkungszone
Gesteigerte Osteoblasten-tätigkeit	Insuffizienz der Osteoblasten
Ruhelosigkeit, Reizbarkeit	Psychisch unauffällig
Erniedrigtes Calcium-Phosphorprodukt	Calcium-Phosphorprodukt in den Grenzen der Norm
Auftreten an Zeiten des beschleunigten Wachstums gebunden	Auftreten an Zeiten der größten Knochenbelastung gebunden (erstes Stehen, Laufen).

Therapie

Durch die noch nicht geklärte Ätiologie ist es schwer, eine wirksame Therapie bei der o.i. congenita zu betreiben. Es sind daher auch nicht sehr viele Therapie-Vorschläge und Ergebnisse veröffentlicht worden.

H. Baumm schlägt Phosphorlebertran, Thyreoideapräparate und Adrenalin vor.

Mirna und Aeschlimann meinen, mit Sodium fluoride einen therapeutischen Erfolg gehabt zu haben. Sie konnten röntgenologisch eine gute Verknöcherungstendenz feststellen, ebenfalls wurde die Ca^{++} Retention erhöht. Sie verabreichen Sodium fluoride 5 mg täglich vom 1. bis 13. Monat.

Einige Autoren glauben, mit Thymus und Leberextrakten die Heilungstendenz günstig beeinflußt zu haben.

Prognose

Obwohl in 30% der Fälle die Kinder mit o.i. congenita tot geboren werden und obwohl 35% der Fälle in den ersten Wochen sterben, kann man nicht davon sprechen, daß die o.i. congenita mit einem Letal- oder Subletalfaktor einhergeht. Es konnten von Baumm und Lovett und Nichols ein Kind bis zum 18. Monat und eines bis zum 10. Monat beobachtet werden.

Die Fälle von Hecker, Railton, Klem und Siken verstarben erst mit 24, 12 und 9 Monaten.

Eine schwere Belastung birgt die fortdauernde Gefahr der Knochenbrüche für den Patienten in sich. Dies ist bei der Spätform der o.i. gut zu beobachten. Es gibt Fälle, die über 100 Knochenbrüche in ihrem Leben erwarben. Derartige Patienten sind nicht mehr in der Lage, auf den Beinen zu stehen, geschweige denn zu gehen.

Eine gewisse Besserung wurde bei Patienten nach der Pubertät beobachtet, jedoch sind bis dorthin schon derartige Verbiegungen der Knochen und eine Berdehnbarkeit der Mäuler eingetreten, daß

schwere Haltungsschäden und Deformationen das Leben der Patienten erheblich erschweren.

Organische Beschwerden und Intelligenz-Beeinflussungen durch die o.i. traten in den meisten Fällen nicht auf.

Beschreibung des eigenen Falles

Am 2.3.1967 wurde in der Frauenklinik der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz) ein nach dem ersten Augenschein lebensfrisches männliches Kind geboren. Es wog 3 000 g und maß 50 cm.

Die Eltern des Kindes sind immer gesund gewesen, ein 2 Jahre altes Kind aus dieser Ehe ist ebenfalls gesund.

Die Schwangerschaft verlief ohne Beschwerden. Der errechnete Geburtstermin war der 27.4.1967. Die Geburt erfolgte 5 Tage nach diesem Termin aus I. HHL. ohne Komplikation spontan. Das Neugeborene war reif und schrie nach Absaugen kräftig.

Gleich nach der Geburt fielen die blauen Skleren und die abnorm verkrümmten Beine auf. Die Fontanellen waren sehr weit und klaffend.

3 Tage nach der Geburt zog sich das Kind eine Spontanfraktur des linken Oberarms zu. Es wurde zwecks Behandlung und näherer Untersuchung in die Orthopädische Klinik der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med. G. Exner) und in die Kinderklinik der Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. med.

Die Untersuchungsergebnisse waren folgende:

Orthopädische Klinik:

"Oberschenkel pseudarthrose wahrscheinlich bei Femurdysplasie, leichte Verkalkung um die Pseudarthrosen herum als Zeichen einer länger bestehenden Kallusreaktion.

Unterschenkelknochen in Schaftmitte dünn und frakturgefährdet."

Es wurde ein doppelseitiger Beckengipsverband angelegt und die Lagerung der stark verkrümmten Extremitäten in Extension vorgenommen. Die 5 Tage nach der Geburt erworbene Spontanfraktur des linken Oberarms in knochenschaftmitte wurde ebenfalls versorgt. Die Frakturen heilten gut. Das Gewicht des Kindes betrug einen Monat nach der Geburt 3 780 g (ohne Gips).

Kinderklinik:

Ein pathologischer Befund an den inneren Organen konnte nicht erhoben werden, Lungen gut beatmet, Herztöne rein, festes descendiert.

Laborbefunde:

Blutgruppe 0, Rh positiv.

Hb: 17,6 g%, 5,7 Mill. Erythrozyten.

Calcium: 10,5 mg%, Kreatinin: 11,3 mg%.

Cholesterin ges.: 144 mg%, Alkalische Phosphatase: 67 U/l

Mucopolysaccharide: 68,2 mg%, α_2 -Globuline 13 rel.°

Hydroxyprolinausscheidung: 100,8 mg in 24 Stunden.

Da von den meisten Autoren die o.i. als Erbkrankheit angesehen wird, wurde in der Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz) ein zytogenetischer Befund erhoben.

Es wurden 3 Leukocytenkulturen angesetzt und nach der Methode von Moorhead nach 3 Tagen verarbeitet.

Ergebnisse:

1.) Zählung:

Ausgezählte Metaphaseplatten: 50

Metaphaseplatten mit 46 Chromosomen: 49

1 Metaphaseplatte enthielt 54 Chromosomen und 1 Fragment (Nr.16)

1 Metaphaseplatte enthielt 46 Chromosomen und 1 Fragment (Nr. 3)

2.) Photographische Analyse:

20 Metaphaseplatten wurden fotografiert, davon wiesen 19 einen normalen männlichen Chromosomensatz 44/XY auf. Das Y-Chromosom war nur in wenigen Fällen morphologisch aus der G-Gruppe zu identifizieren. Es fanden sich keine strukturellen Abweichungen von der Norm.

Die Analyse der Mitose Nr. 16 ergab eine atypische Zelle:

Die Gruppen A,B,D,F,G enthielten normale Chromosomenzahlen. 4 zusätzliche Chromosomen konnten der Gruppe E zugeordnet werden, die übrigen 4 Chromosomen konnten von C-Chromosomen nicht unterschieden werden, das azentrische Fragment konnte nicht eingeordnet werden

Das Fragment in Mitose Nr. 3, welches etwa der Länge eines D-Chromosoms entsprach, konnte keinem Chromosom zugeordnet werden.



1 - 3



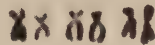
4 - 5



6 - X - 12



13 - 15



16 - 18



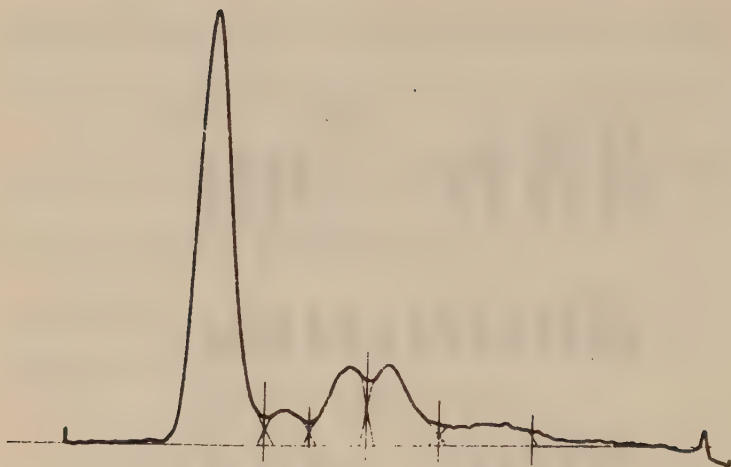
19 - 20



Y - 21 - 22

Fotographische Chromosomenanalyse

des eigenen Falles



Elektrophorese des eigenen Falles

Albumine	63,0 rel. %
α_1 - Globuline	4,5 rel. %
α_2 - Globuline	13,0 rel. %
β - Globuline	12,0 rel. %
γ - Globuline	7,0 rel. %

Diskussion und Abgrenzung des eigenen Falles

Die o.i. ist nach den heutigen Erkenntnissen als Systemerkrankung aufzufassen. Es liegt ihr eine allgemeine Entwicklungsstörung des Bindegewebes und der Knochenmatrix zu Grunde.

Als Zeichen dieser Entwicklungsstörungen sind die Osteoporose, die anormale Verteilung der Mineralsalze, die abnorme Anordnung und Vermehrung der Kollagenfasern in den Knochen und das Stehenbleiben des Reifeprozesses des Kollagens beim Stadium der Reticulumfasern anzusehen.

Diese Zeichen finden wiederum ihren Niederschlag in anormalen Laboratoriumsbefunden.

Die Osteoporose bedingt eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase.

Die abnorme Anordnung und Vermehrung der Kollagenfasern und die Störung im Reifeprozess des Kollagens haben eine Erhöhung der mucopolisaccharide zur Folge. Da die α_2 -Globuline polisaccharidhaltig sind, sind auch sie vermehrt.

Endlich steht auch die beschleunigte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit in unmittelbarem Zusammenhang mit den erhöhten Werten der Mucopolisaccharide. Die Aminosäure Hydroxyprolin hat einen erheblichen Anteil an der Zusammensetzung des Kollagens und ist folglich bei einem Überwiegen des Kollagens bei der Reifung des Bindegewebes vermehrt anzutreffen.

Es ist aus den obenangeführten Kriterien leicht verständlich, daß als Folge der Knochenmatrix- und Bindegewebestörungen die verschiedensten anatomischen Veränderungen bei o.i.-kranken zu finden sind.

Es gehören hierzu die ungenügenden Verknöcherungen und Frakturen des gesamten Skeletts mit Bevorzugung der Extremitäten und des Schädels und die dünne Cornea und Sklera, die das blaue Retinapigment hindurchscheinen lassen.

Die aus den obengenannten Gründen schon intrauterin auftretenden Frakturen sind, wenn sie schon längere Zeit vor der Geburt aufgetreten waren, anhand von Röntgenaufnahmen als intrauterin entstandene zu erkennen, denn es können dann gleich nach der

Geburt länger bestehende Kallusreaktionen diagnostiziert werden, die eine Fraktur während des Geburtsvorganges ausschließen.

Unser Fall zeigt neben den Frakturen, den blauen Skleren und dem ungenügend verknöcherten Schädeldach röntgenologisch auch Zeichen von Osteoporose, wofür die erhöhten Werte der alkalischen Phosphatase sprechen. Andere Prozesse, die eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase bedingen, konnten ausgeschlossen werden.

Die erhöhten Werte der α_2 -Globuline, der Mucopolysaccharide und der beschleunigten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit stimmen mit den Angaben von Follis u.a. überein, die als Erste auf die oben beschriebenen Entwicklungsstörungen der Knochenmatrix und des Bindegewebes hingewiesen haben.

Da bei unserem Fall auch eine erhöhte Hydroxyprolinausscheidung gefunden wurde, können wir die Ergebnisse von Behnke bestätigen, der als Erster die erhöhten Hydroxyprolinausscheidungen bei o.i.-Kranken beschrieben hat.

Die von einigen Autoren angeführten erhöhten Werte von Calcium und Cholesterin liegen in unserem Fall im Bereich der Norm. Länger bestehende Kallusreaktionen konnten bei unserem Fall röntgenologisch 3 Tage nach der Geburt diagnostiziert werden. Der Auffassung von einigen Autoren, die einen Letalfaktor bei o.i. congenita annehmen, müssen wir widersprechen, denn das untersuchte Kind lebt nun schon eineinhalb Jahre und es sind auch ähnlich lange Überlebenszeiten von anderer Seite beschrieben worden.

Da allgemein angenommen wird, daß die o.i. eine Erbkrankheit ist, trotzdem aber noch kein Fall von Chromosomenaberrationen bei o.i.-Kranken beschrieben wurde, haben wir bei unserem Fall eine Chromosomenuntersuchung vorgenommen, die jedoch einen normalen Befund ergab.

Die Chromosomenanalyse ist im Augenblick nur in der Lage, große Schäden an den Chromosomen aufzudecken. Damit kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß genetische Defekte bei der o.i. vorliegen, die durch subtilere Untersuchungsmethoden eventuell in Zukunft faßbar werden.

Zusammenfassung

Anhand der Literatur wurden Symptomatik, Pathogenese, Vererbung, Differentialdiagnose, Therapie und Prognose der o.i. congenita erörtert.

Ein eigener Fall wurde vorgestellt.

Die erhöhten Werte der alkalischen Phosphatase, der Hydroxyprolinausscheidung, der Mucopolisaccharide und der α_2 -Globuline beim eigenen Fall bestätigen die in den letzten Jahren gemachten Beobachtungen, daß es sich bei der o.i. um osteoporotische Vorgänge und Entwicklungsstörungen der Knochenmatrix und des Bindegewebes handelt. Man nimmt an, daß die Entwicklungsstörungen der Knochenmatrix durch eine abnorme Verteilung der Mineralsalze und der Anordnung der Kollagenfasern im Knochen bedingt sind.

Das Bindegewebe o.i.-Kranker ist bei dem Reifeprozess des Kollagens beim Stadium der Reticulumfasern stehengeblieben.

Aus den eben genannten pathologischen Befunden ergeben sich die vielfältigen Krankheitsbilder, wie minderwertige Verknöcherung

des Schädels, Platt- Fisch- und Keilwirbel, Frakturen, überdehn-
bare Bänder, blaue Skleren und Otosklerose.

Es scheint so gut wie sicher, daß es sich bei der o.i. um
eine erbliche Krankheit handelt. Der Erbgang ist jedoch noch
unklar.

Die von uns ausgeführte Chromosomenuntersuchung ergab keine
strukturellen Abweichungen von der Norm.

Literaturverzeichnis

1. Adloff, P.: Wschr. Zahnheilk. Bd. 44, S.478 (1928)
2. Baruffaldi, O: zitiert bei Bethge Nr. 6
3. Bauer, K.H.: Dtsch. Z. Chir. Bd. 154, S. 166 (1920)
Bd. 160, S. 289 (1920)
4. Baumm, H.: Arch. Gynäk. Bd. 115 S. 385 (1922)
5. Behnke, H.: Klin. Wschr. Jg. 44, S. 1 294 (1966)
6. Bethge, F.J.: Klin. Wschr. Jg. 40, S. 558 (1962)
7. Bettmann, E.: Arch. orthop.Unfall-Chir. Bd.26 S. 634 (1928)
8. Biebl, M.: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 255, S.54 (1925)
9. Bidder: Monatsschr. f. Geburtsh. Bd. 28, S.136 (1866)
10. Blau: zitiert bei Harbitz Nr. 36
11. Blencke, A.: Z. orthop. Chir. Bd. 45, S. 406
Bd. 46, S. 273
12. Bolten, G.C.: Z. Nervenheilk. Bd. 63, H. 5-6, S. 343
13. Caniggia, A.: Acta med. scand. Bd. 162, S. 1, (1958)
14. Chimani, F.: Mschr. Ohrenheilk. Bd. 74, S. 548 (1940)
15. Chrysospathes: Z. orthop. Chir. Bd. 22, S. 150
16. Colden, C.: Clin. Mbl. Augenheilk. Bd. 74, S. 360, (1925)
17. Danielius, G.: Arch. Gynäk. Bd. 154, S. 161, (1933)
18. Dull, T.A.: New Engl. J. Med. Bd. 268, S. 132 (1963)
19. Eddowes, A.: Brit. med. J. 1900 II S. 222
20. Eiken, Ph.: Beitr. z. pathol. Anatomie Bd.65, S.285 (1919)
21. Engfeld, B.: zitiert bei Bethge Nr. 6
22. Ellis, R.: Proc. roy. Soc. Med. Bd. 24, S. 1054 (1931)
23. Ellis, R.H.: J. Pediat. Bd. 41, S. 713 (1951)
24. Ford, D.: J. Pediat. Bd. 44, S. 264 (1954)
25. Frangenheim: Arch. klin. Chir. Bd. 117, S. 22, (1921)

26. Franke, G.: Z. orthop. Chir. Bd. 41, S. 158
27. Freund, R.: Geburtsh. u. Frauenheilk. Bd. 14, S. 171
28. Freytag, G.T.: Klin. Wbl. Augenheilk. Bd. 66, S. 507 (1921)
29. Fuchs, F.: Virchows Arch. path. anat. Bd. 207, S. 75 (1912)
30. Funk, P.: Schweiz. med. Wschr. Bd. 70, S. 473 (1940)
31. Glanzmann, E.: Schweiz. med. Wschr. Jg. 1936 S. 1122
32. Götz, W.: Zbl. Gynäk. Bd. 25 (1926)
33. Goldfarb, A.A.: J. Pediat, Bd. 44, S. 264 (1954)
34. Gross, J., J.H. Highberger u. F.O. Schmitt:
Proc. nat. Acad. Sci. Bd. 40, S. 679 (1954)
35. Gutzeit, R.: Klin. Wbl. Augenheilk. Bd. 68, S. 771 (1922)
36. Harbitz, F.: Beitr. z. pathol. Anatomie Bd. 30, S. 605 (1901)
37. Mass, J.: Med. Klin. Bd. 15, S. 1112 (1919)
38. Naust, M.D.: J. Pediat. Bd. 62, S. 908 (1963)
39. Hecker: Klin. d. Geburtsh. 1864 II S. 84
40. Hedberg, G.T.: Berichte über die gesamte Gynäkologie (1946)
41. Hilgenfeldt: Dtsch. Z. Chir. Bd. 238, S. 433 (1933)
42. Hildebrandt, R.: Virchows Arch. path. anat. Bd. 158, S. 426 (1899)
43. Hof, W.: Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 41, S. 506 (1931)
44. Mohlfeldt: Münch. med. Wschr. Bd. 7, (1906)
45. Breno, A.: J. Pediat, Bd. 62, S. 908 (1963)
46. Hunter, D.: Lancet 1927 I, S. 9
47. Jeckeln, E.: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 280, S. 351 (1931)
48. Kardamatis, C.: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 212, S. 436 (1919)
49. Kaufmann, E.: zitiert bei Zurlhelle Nr. 101
50. Key, J.N.: Arch. Surg. Bd. 13, S. 523 (1926)
51. Klaffen, L.: Z. Geburtsh. Gynäk. Bd. 74, S. 942
52. Alem, G.: zitiert bei Harbitz Nr. 36

53. Knaggs, R.L.: Brit. J. Surg. Bd. 11, S. 737 (1924)
54. Karting, G.W., H. Holzmann, K. Kühn:
Klin. Wschr. Jg. 42, S. 247 (1964)
55. Kusnezoff, J.: Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 16, S. 97
(1915)
56. Langness, K.: Klin. Wschr. Jg. 44, S. 1294 (1966)
57. Lehmacher, K.: Geburtsh. u. Frauenh. Bd. 14, S. 171 (1954)
58. Lehrbuch d. Chirurgie (Vosschulte, Heilner, Nissen) Thieme Verl.
59. Little, K. u. H. Kramer: Nature (Lond.) Bd. 170, S. 499 (1952)
60. Lobstein: Lehrb. d. pathol. Anat. 2, S. 179
61. Looser, E.: Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. Bd. 15, S. 161 (1906)
62. Lovett u. Nichols: Brit. med. Journ. 1906, 13/X. S. 915
63. Lyons, D.C.: J. Amer. dent. Ass. Bd. 27, S. 1281 (1940)
64. Maier, R.: Z. f. orthop. Chir. Bd. 27 (1910)
65. Mayerhofer, E.: Münch. med. Wschr. Bd. 21, (1913)
67. Michel: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 173, S. 1 (1903)
68. Mirna, I., Aeschlimann u.a.: J. Pediat. Bd. 65, S. 1107 (1964)
69. Müller, S.: zitiert bei Habitz Nr. 36
70. Müller-Spreer, H.C., Uwerber u. K.D. Voigt:
Klin. Wschr. Bd. 38, S. 28 (1960)
71. Neuberger, A. u. H.G. Black: Biochem. J. Bd. 53, S. 47 (1953)
72. Niklas, F.: Beitr. z. pathol. Anatomie Bd. 61, S. 101 (1916)
73. Noyes, F.B.: J. dent. Res. Bd. 15, S. 154 (1931)
74. Peters, A.: Klin. Wbl. Augenheilk. Bd. 5, S. 130 (1908)
75. Pindborg, J.J.: Acta path. microbiol. scand. Bd. 24, S. 47 (1947)
76. Puppel, I.D.: Amer. J. med. Sci. Bd. 190, S. 756 (1935)
77. Rallton: Brit. Med. Journ 16./6., 94 Vol. I S. 1299
78. v. Becklinhausen: zitiert bei Niklas Nr. 70
79. Rohwedder, H.J.: Archiv f. Kinderheilkunde Bd. 147, S. 256
80. Rouillier, Ch.: zitiert bei Bethge Nr. 6

81. Rudolph, S.: Mschr. f. Kinderheilk. Bd. 88
82. Ruedemann, A.D.: Arch. Ophthal. Bd. 49, S. 6 (1953)
83. Sanguinetti, C.: zitiert bei Bethge Nr. 6
84. Scheib: Beitr. z. klin. Chir. Bd. 26, S. 93 (1900)
85. Schmidt, J.: Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 14, S. 426
(1857)
86. Scholz: zitiert bei Harbitz Nr. 36
87. Schultze, H.E.: Dtsch. med. Wschr. Bd. 83, S. 1742 (1958)
89. Scott, R.B.: J. Pediat. Bd. 36, S. 381 (1946)
88. Shedlowsky, Th. u. J. Scudder: J. exp. Med. Bd. 75, S. 119
(1942)
90. Skillen, A.G.: J. Amer. dent. Ass. Bd. 24, S. 1426 (1937)
91. Stilling: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 115, S. 357 (1889)
92. Sumita: Dtsch. Z. Chir. Bd. 107, S. 1 (1910)
93. Voorhoeve, N.: Lancet 1918 II, S. 740
94. Vrolik: zitiert bei Sumita Nr. 90
95. Weber, M.: Arch. Path. Bd. 9, S. 984 (1930)
96. Winter, G.R. u. P.D. Maiocco: Oral Surg. Bd. 2, S. 782 (1949)
97. Wilton, A.: Virchows Arch. path. Anat. Bd. 283, S. 778 (1932)
98. Wirth, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. Bd. 73, S. 251 (1924)
101. Zurhelle, E.: Z. Geburtsh. Gynäk. Bd. 74, S. 942

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. R. Buchholz, dem Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Marburg, für die Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, an seiner Klinik die vorliegende Dissertation zu verfassen.

Herrn Oberarzt Dr. med. Daume danke ich für seine Unterstützung während der Arbeit an der Dissertation.

Mein Dank gilt ebenso Herrn Doz. Dr. med. Teller von der Kinderklinik, Herrn Doz. Dr. med. Kreuz von der Medizinischen Klinik, Herrn Dr. med. Thiele von der Orthopädischen Klinik sowie Fräulein cand. med. Lutz und Herrn cand. med. Platte, die mir bei der Ausführung der Laboruntersuchungen behilflich waren.

Lebenslauf

Als Sohn des Architekten Eugen Kube und seiner Ehefrau Marie, geb. Schultz, wurde ich am 13.9.1941 in Berlin geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Bad Pyrmont, bis 1962 das Gymnasium Bad Pyrmont. Das Abitur legte ich an der Albert Schweitzer Schule in Kassel ab. (1963)

Vom Sommersemester 1963 bis Ende Sommersemester 1964 studierte ich an der Tierärztlichen Hochschule Hannover und bestand dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Da ein Wirbelsäulenschaden mir den Beruf des praktischen Tierarztes sehr erschwert hätte, entschloß ich mich, zur Humanmedizin überzuwechseln.

Vom Wintersemester 1964/65 bis Ende Wintersemester 1965/66 studierte ich an der Universität München und bestand dort die ärztliche Vorprüfung.

Im Sommersemester 1966 studierte ich an der Universität Kiel, im Wintersemester 1966/67 an der Universität Innsbruck.

Vom Sommersemester 1967 an studiere ich an der Universität Marburg.

Am 23. Juni 1969 habe ich an der Universität Marburg das medizinische Staatsexamen bestanden.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren u. Dozenten:

In Hannover:

Enigh, Hill, Hinzpeter, Nickel, Perner und Schöberl.

In München:

Bachmann, Bücher, Kramer, Lang, v. Lanz, Mayet, Meier, Pette,
Thurau und Wagner.

In Kiel:

Bernsmeyer, Büttner, Huber, Löhr, Merkel, Overbeck, Portwich,
Staemmler und Wulf.

In Innsbruck:

Berger, Braunsteiner, Günther, Halhuber, Huber, Konzett,
Merkel, Schmidt, Schindler und Tapfer.

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Buchholz, Dittrich, Exner, Gedigk, Hardewig,
Heuser, Jacob, Linneweh, Löhr, Martini, Neurath, Pots, Schiff,
Schmid, Schwaiger, Siegert, Siess, Staib, Straub und Streicher.

